

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 54 304.6

Anmeldetag: 21. November 2002

Anmelder/Inhaber: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG,
Ingelheim/DE
(vormals: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG)

Bezeichnung: Neue Xanthinderivate, deren Herstellung und deren
Verwendung als Arzneimittel

IPC: C 07 D, A 61 K

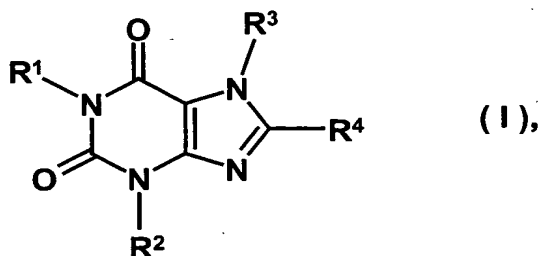
Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 09. Oktober 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Schoiz

Neue Xanthinderivate, deren Herstellung und deren Verwendung
als Arzneimittel

- 5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte Xanthine der allgemeinen Formel



- 10 deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), deren Herstellung, deren Verwendung
15 zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, die in Zusammenhang mit einer erhöhten DPP-IV Aktivität stehen oder die durch Reduktion der DPP-IV Aktivität verhindert oder gemildert werden können, insbesondere von Diabetes mellitus Typ I oder Typ II, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon enthaltenden Arzneimittel sowie Verfahren zu
20 deren Herstellung.

In der obigen Formel I bedeuten

R¹ eine A-B-D-Gruppe, in der

25

A eine durch eine Phenylgruppe substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei die C₁₋₆-Alkylgruppe durch ein bis zwölf Fluoratome substituiert sein kann und wobei der Phenylring durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert sein kann und

R¹⁰ ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomb,

eine C₁₋₄-Alkyl-, Hydroxy-, oder C₁₋₄-Alkyloxygruppe,

eine Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Cyan-C₁₋₃-alkylamino-, [N-(Cyan-C₁₋₃-alkyl)-N-C₁₋₃-alkyl-amino]-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Aryl-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino-, Bis-(C₁₋₃-alkylsulfonyl)-amino-, Aminosulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylamino-sulfonylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-sulfonylamino-, Morpholin-4-yl-sulfonylamino-, (C₁₋₃-Alkylamino)thiocarbonylamino-, (C₁₋₃-Alkyloxy-carbonylamino)-carbonylamino-, Arylsulfonylamino- oder Aryl-C₁₋₃-alkyl-sulfonylaminogruppe,

eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-arylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-aryl-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyloxy-carbonylamino-, N-(Aminocarbonyl)-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl)-C₁₋₃-alkylamino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonyl]-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-sulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-arylsulfonylamino-, oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-aryl-C₁₋₃-alkyl-sulfonylaminogruppe,

eine 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2,4-Dioxo-imidazolidin-1-yl- oder 2,5-Dioxo-imidazolidin-1-ylgruppe, in der das Stickstoffatom in 3-Stellung jeweils durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituiert sein kann,

eine Cyan-, Carboxy-, C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-, Morpholin-4-yl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkyl-carbonyl- oder eine Arylcarbonylgruppe,

eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Cyan-C₁₋₃-alkyl-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Piperidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Morpholin-4-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

eine Carboxy-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Cyan-C₁₋₃-alkyloxy-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Morpholin-4-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-, Piperidin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-, Morpholin-4-yl-C₁₋₃-alkyl-, Piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkylgruppe,

eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Amino-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperidin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, Morpholin-4-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

eine Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, Arylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyloxy-, Arylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfanyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

eine Sulfo-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminosulfonyl-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-, Piperidin-1-yl-sulfonyl-, Morpholin-4-yl-sulfonyl-, Piperazin-1-yl-sulfonyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-sulfonylgruppe,

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,

eine C₂₋₄-Alkenyl- oder C₂₋₄-Alkynylgruppe,

eine C₃₋₄-Alkenyloxy- oder C₃₋₄-Alkinyloxygruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyloxygruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe oder

eine Aryl-, Aryloxy-, Aryl-C₁₋₃-alkyl- oder Aryl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

R¹¹ und R¹², die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, oder C₁₋₃-Alkyloxygruppe oder eine Cyangruppe, oder

R¹¹ zusammen mit R¹², sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Methylendioxy-, Difluormethylendioxy-, geradkettige C₃₋₅-Alkylen- oder -CH=CH-CH=CH-Gruppe, wobei die -CH=CH-CH=CH- Gruppe durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyan-, Aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylsulfonyl-, Methylsulfonylamino-, Methoxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe substituiert sein kann, und

R¹³ und R¹⁴, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkyloxygruppe bedeuten,

eine Phenylgruppe, die durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert sein kann, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Phenyl-C₂₋₃-alkenylgruppe, in der der Phenylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert sein kann, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind, und die Alkenylgruppe durch ein bis vier Fluoratome oder Methylgruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Phenyl-C₂₋₃-alkinylgruppe, in der der Phenylteil durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert sein kann, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Heteroaryl-C₁₋₆-alkylgruppe, wobei die C₁₋₆-Alkylgruppe durch ein bis zwölf Fluoratome substituiert sein kann,

eine Heteroarylgruppe,

eine Heteroaryl-C₂₋₃-alkenylgruppe, wobei die Alkenylgruppe durch ein bis vier Fluoratome oder Methylgruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

eine Heteroaryl-C₂₋₃-alkinylgruppe und

B eine E-G-Gruppe, in der E mit der Gruppe A verknüpft ist und

E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

eine -NR_a-Gruppe, in der R_a ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₆-Alkenyl-, C₃₋₆-Alkinyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenylmethyl, Heteroaryl-, Heteroarylmethyl-, Amino-, C₁₋₆-Alkylamino-, Di-(C₁₋₆-alkyl)amino-, Hydroxy-, C₁₋₆-Alkyloxygruppe darstellt, wobei die vorstehend genannten Phenylringe jeweils durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹¹ substituiert sein können, wobei R¹⁰ bis R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine -NR_a-NR_a-Gruppe, in der R_a wie vorstehend erwähnt definiert ist und die beiden Reste R_a gleich oder verschieden sein können,

eine -NH-NH-Gruppe, in der die beiden Wasserstoffatome durch eine geradkettige C₃₋₅-Alkylenbrücke ersetzt sind,

5 eine -O-NR_a-Gruppe, in der R_a wie vorstehend erwähnt definiert ist und das Sauerstoffatom an die Gruppe A und das Stickstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist,

10 eine -O-CR_bR_c-Gruppe, in der das Sauerstoffatom an die Gruppe A und das Kohlenstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist und in der R_b und R_c, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoff- oder Fluoratom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenylmethyl-, wobei die Phenylringe jeweils durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert sein können, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind, Heteroaryl- oder Heteroarylmethylgruppe darstellen oder R_b und R_c zusammen eine geradkettige C₂₋₆-Alkylengruppe darstellen,

15 eine -S-CR_bR_c-Gruppe, in der das Schwefelatom an die Gruppe A und das Kohlenstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist und R_b und R_c, die gleich oder verschieden sein können, wie vorstehend erwähnt definiert sind,

20 eine -SO-CR_bR_c-Gruppe, in der das Schwefelatom an die Gruppe A und das Kohlenstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist und R_b und R_c, die gleich oder verschieden sein können, wie vorstehend erwähnt definiert sind,

25 eine -SO₂-CR_bR_c-Gruppe, in der das Schwefelatom an die Gruppe A und das Kohlenstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist und R_b und R_c, die gleich oder verschieden sein können, wie vorstehend erwähnt definiert sind,

30 oder eine -NR_a-CR_bR_c-Gruppe, in der das Stickstoffatom an die Gruppe A und das Kohlenstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist und R_a, R_b und R_c, die gleich oder verschieden sein können, wie vorstehend erwähnt definiert sind,

und G eine Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe,

eine durch eine Imino-Gruppe substituierte Methylengruppe, in der das Stickstoffatom durch eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₆-Alkenyl-, C₃₋₆-Alkynyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenylmethyl-, Heteroaryl-, Heteroarylmethyl-, Amino-, C₁₋₆-Alkylamino-, Di-(C₁₋₆-alkyl)amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, C₁₋₆-Alkyl-carbonylamino-, Phenylcarbonylamino-, C₁₋₆-Alkyloxy-carbonylamino-, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Hydroxyl-, C₁₋₆-Alkyloxy-, Cyano-, oder Nitrogruppe substituiert sein kann, wobei die genannten Phenylgruppen durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert sein können, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine 1,1-Ethenylen-Gruppe, in der das exo-ständige Kohlenstoffatom durch ein oder zwei Chlor- oder Fluoratome oder eine oder zwei C₁₋₆-Alkyl-, C₁₋₆-Perfluoralkyl-, C₃₋₆-Alkenyl-, C₃₋₆-Alkynyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenylmethyl-, Heteroaryl-, Heteroarylmethyl-, C₁₋₆-Alkyl-carbonyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonyl-, Phenylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Carboxy-, C₁₋₆-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₆-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₆-alkyl)aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Phenylaminocarbonyl-, Heteroarylaminocarbonyl-, C₁₋₆-Alkylsulfinyl-, C₃₋₇-Cycloalkylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Heteroarylsulfinyl-, C₁₋₆-Alkylsulfonyl-, C₃₋₇-Cycloalkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Heteroarylsulfonyl-, Cyano- oder Nitrogruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die genannten Phenylgruppen durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert sein können, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

oder eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeuten, darstellen,

oder A zusammen mit B eine 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyllcarbonyl-, 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinyllcarbonyl-, 2,3-Dihydroindolylcarbonyl- oder 2,3-Dihydroisindolylcarbonylgruppedarstellen, in der die Benzogruppen jeweils durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹³ substituiert sein können, wobei R¹⁰ bis R¹³ wie vorstehend erwähnt definiert

sind und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Benzogruppe durch Stickstoffatome ersetzt sein können und die Alkylenteile der vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch ein oder zwei Fluoratome, eine oder zwei Methylgruppen oder einer Oxo-Gruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

und D eine C₁₋₆-Alkylengruppe, die durch ein bis zwölf Fluoratome substituiert sein kann,

eine C₂₋₃-Alkenylengruppe, die durch ein bis vier Fluoratome oder Methylgruppen substituiert sein kann,

oder eine Propinylengruppe bedeutet,

R² ein Wasserstoffatom,

eine C₁₋₆-Alkylgruppe,

eine C₂₋₄-Alkenylgruppe,

eine C₃₋₄-Alkynylgruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkylgruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranylmethyl- oder Tetrahydropyranylmethylgruppe,

eine Arylgruppe,

eine Aryl-C₁₋₄-alkylgruppe,

eine Aryl- C_{2-3} -alkenylgruppe,

eine Arylcarbonyl- C_{1-2} -alkylgruppe,

5 eine Heteroaryl- C_{1-3} -alkylgruppe,

eine Furanylcarbonylmethyl-, Thienylcarbonylmethyl-, Thiazolylcarbonylmethyl- oder Pyridylcarbonylmethylgruppe,

10 eine C_{1-4} -Alkyl-carbonyl- C_{1-2} -alkyl-Gruppe,

eine C_{3-6} -Cycloalkyl-carbonyl- C_{1-2} -alkyl-Gruppe,

eine Aryl-G- C_{1-3} -alkylgruppe, wobei G eine Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine
15 Imino-, C_{1-3} -Alkylimino-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet,

eine durch eine Gruppe R_d substituierte C_{1-4} -Alkylgruppe, wobei

R_d eine Cyano-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -
20 Alkylamino-carbonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-,
Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-
Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonylgruppe
bedeutet,

25 oder eine durch eine Gruppe R_e substituierte C_{2-4} -Alkylgruppe, wobei

R_e eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkyloxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-
amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-
Methyl-piperazin-1-yl- oder 4-Ethyl-piperazin-1-yl-Gruppe darstellt und durch
30 mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Ringstickstoffatom in 3-Stellung des
Xanthingerüsts isoliert ist,

R^3 eine C_{3-8} -Alkylgruppe,

eine durch eine Gruppe R_f substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe, wobei

R_f eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte
5 C_{3-7} -Cycloalkylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte C_{5-7} -
Cycloalkenylgruppe,

10 eine Arylgruppe oder

eine Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-,
Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidyl- oder Pyrazinylgruppe bedeutet, wobei die
vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste jeweils durch eine oder zwei
15 C_{1-3} -Alkylgruppen oder durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom oder
durch eine Trifluormethyl-, Cyan- oder C_{1-3} -Alkyloxygruppe substituiert sein
können,

eine C_{3-8} -Alkenylgruppe,

20 eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, oder eine Trifluormethylgruppe
substituierte C_{3-6} -Alkenylgruppe,

eine C_{3-8} -Alkynylgruppe,

25 eine Arylgruppe oder

eine Aryl- C_{2-4} -alkenylgruppe,

30 und

R⁴ eine Azetidin-1-yl- oder Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann,

5 eine Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann,

10 eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil zusätzlich durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₂-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₂-alkyl)aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, (2-Cyan-pyrrolidin-1-yl-)carbonyl-, Thiazolidin-3-yl-carbonyl-, (4-Cyan-thiazolidin-3-yl)carbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist,

15 eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil in 4-Stellung oder in 5-Stellung zusätzlich durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert ist,

20 eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der die Methylengruppe in 2-Stellung oder in 6-Stellung durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,

25 eine in 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-
gruppe substituierte Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-
gruppe, in denen jeweils zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst der Piperidin-1-yl- oder
Hexahydroazepin-1-yl-
gruppe durch eine geradkettige Alkylenbrücke ersetzt sind,
wobei diese Brücke 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoff-
atome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome
enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen be-
finden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an
30 Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind, oder 1 bis 3 Kohlen-
stoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen be-
finden, die durch zwei Atome getrennt sind,

eine Azetidin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die durch eine Amino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{1-3} -alkyl- oder eine Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert ist,

- 5 eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-ylgruppe, wobei in denjenigen Verbindungen, in denen

die Gruppe E ein Sauerstoffatom und die Gruppe G eine Carbonylgruppe,

10

die Gruppe E ein Sauerstoffatom und die Gruppe G eine Sulfonylgruppe,

die Gruppe E eine $-NR_a$ -Gruppe und die Gruppe G eine Carbonylgruppe, in der R_a wie vorstehend erwähnt definiert ist,

die Gruppe E eine $-NR_a$ -Gruppe, in der R_a wie vorstehend erwähnt definiert ist,

und die Gruppe G eine Sulfonylgruppe oder die Gruppe A eine gegebenenfalls

15

durch eine der vorstehend erwähnten Gruppen substituierte Phenyl- oder

Heteroarylgruppe und die Gruppe E ein Sauerstoffatom und die Gruppe G

eine Ethenylengruppe bedeuten,

R^4 nicht die Bedeutung einer gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine

20

oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-ylgruppe annehmen kann,

eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte 3-Imino-piperazin-1-yl-, 3-Imino-[1,4]diazepan-1-yl- oder 5-Imino-

25

[1,4]diazepan-1-ylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte [1,4]Diazepan-1-ylgruppe, die in 6-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

30

eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

5 eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

10



eine C₃₋₇-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

15

eine N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

20



eine C₃₋₇-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

25 eine N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

30 eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine N-(C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl)-N-(C₁₋₂-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

- 5 eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

- 10 eine N-(C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl)-N-(C₁₋₂-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

eine R¹⁹-C₂₋₄-Alkylamino-Gruppe, in der R¹⁹ durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des C₂₋₄-Alkylamino-Teils getrennt ist und

15

R¹⁹ eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe darstellt,

- eine R¹⁹-C₂₋₄-Alkylamino-Gruppe, in der das Stickstoffatom des C₂₋₄-Alkylamino-Teils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert ist und R¹⁹ durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des C₂₋₄-Alkylamino-Teils getrennt ist, wobei R¹⁹ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

20

eine durch den Rest R²⁰ substituierte Aminogruppe, in der

25

R²⁰ eine Azetidin-3-yl, Azetidin-2-ylmethyl-, Azetidin-3-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-2-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-ylmethyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperidin-2-ylmethyl-, Piperidin-3-ylmethyl- oder Piperidin-4-ylmethylgruppe darstellt, wobei die für R²⁰ erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können,

30

eine durch den Rest R²⁰ und eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Aminogruppe, in der R²⁰ wie vorstehend erwähnt definiert ist, wobei die für R²⁰ erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können,

eine R^{19} - C_{3-4} -alkyl-gruppe, in der der C_{3-4} -Alkylteil geradkettig ist und zusätzlich durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei R^{19} wie vorstehend erwähnt definiert ist,

5

eine 3-Amino-2-oxo-piperidin-5-yl- oder 3-Amino-2-oxo-1-methyl-piperidin-5-yl-Gruppe,

10

eine Pyrrolidin-3-yl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Hexahydroazepin-3-yl- oder Hexahydroazepin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)aminogruppe substituiert ist,

15

oder eine Azetidin-2-yl- C_{1-2} -alkyl-, Azetidin-3-yl- C_{1-2} -alkyl-, Pyrrolidin-2-yl- C_{1-2} -alkyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-3-yl- C_{1-2} -alkyl-, Piperidin-2-yl- C_{1-2} -alkyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-3-yl- C_{1-2} -alkyl-, Piperidin-4-yl- oder Piperidin-4-yl- C_{1-2} -alkylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein können,

20

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen Phenyl- oder Naphthylgruppen zu verstehen sind, welche unabhängig voneinander durch R_h mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R_h ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Trifluormethyl-, Cyan-, Nitro-, Amino-, Aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylsulfonyl-, Acetylamino-, Methylsulfonylamino-, C_{1-4} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkyl-carbonyl-, Cyclopropyl-, Ethenyl-, Ethinyl-, Hydroxy-, C_{1-4} -Alkyloxy-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, Methylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe darstellt,

25

30

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe

oder eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe in der eine oder zwei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,

oder eine Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinoliny- oder Isochinoliny-
gruppe in der eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind, zu
verstehen ist,

oder eine 1,2-Dihydro-2-oxo-pyridinyl-, 1,4-Dihydro-4-oxo-pyridinyl-, 2,3-Dihydro-3-oxo-pyridazinyl-, 1,2,3,6-Tetrahydro-3,6-dioxo-pyridazinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-pyrimidinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-pyrimidinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-pyrimidinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-pyrazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-dioxo-pyrazinyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-indolyl-, 2,3-Dihydrobenzofuranyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-1*H*-benzimidazolyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-benzoxazolyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinoliny-, 1,4-Dihydro-4-oxo-chinoliny-, 1,2-Dihydro-1-oxo-isochinoliny-, 1,4-Dihydro-4-oxo-cinnoliny-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinazoliny-, 3,4-Dihydro-4-oxo-chinazoliny-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-chinazoliny-, 1,2-Dihydro-2-oxochinoxaliny-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-dioxo-chinoxaliny-, 1,2-Dihydro-1-oxo-phthalazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-dioxo-phthalazinyl-, Chromanyl-, Cumarinyl-, 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxiny- oder 3,4-Dihydro-3-oxo-2*H*-benzo[1,4]oxazinyl-Gruppe zu verstehen ist,

und die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch R_h mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R_h wie vorstehend erwähnt definiert ist,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinygruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

Verbindungen, die eine in-vivo abspaltbare Gruppe enthalten, sind Prodrugs der entsprechenden Verbindungen, bei denen diese in-vivo abspaltbare Gruppe abgespalten ist.

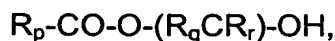
Die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen können durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein,

5

desweiteren können die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein. Derartige Gruppen werden beispielsweise in der WO 98/46576 und von N.M. Nielsen et al. in International Journal of Pharmaceutics 39, 75-85 (1987) beschrieben.

10

Unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe ist beispielsweise eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil vorzugsweise ein C₁₋₆-Alkanol, ein Phenyl-C₁₋₃-alkanol, ein C₃₋₉-Cycloalkanol, wobei ein C₅₋₈-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₅₋₈-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyloxy-carbonyl- oder C₂₋₆-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₄₋₇-Cycloalkenol, ein C₃₋₅-Alkenol, ein Phenyl-C₃₋₅-alkenol, ein C₃₋₅-Alkinol oder Phenyl-C₃₋₅-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel



30 in dem

R_p eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, C₁₋₈-Alkyloxy-, C₅₋₇-Cycloalkyloxy-, Phenyl- oder Phenyl- C₁₋₃-alkylgruppe,

R_q ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe
und

5 R_r ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

unter einer unter physiologischen Bedingungen negativ geladenen Gruppe wie eine
Tetrazol-5-yl-, Phenylcarbonylaminocarbonyl-, Trifluormethylcarbonylaminocarbonyl-,
C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino-, Trifluormethyl-
10 sulfonylamino-, C₁₋₆-Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminocarbonyl-,
Benzylsulfonylaminocarbonyl- oder Perfluor-C₁₋₆-alkylsulfonylaminocarbonylgruppe

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest
beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie eine gegebenenfalls durch
15 Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkyloxygruppen.
mono- oder disubstituierte Phenylcarbonylgruppe, wobei die Substituenten gleich
oder verschieden sein können, eine Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe
wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe,
eine 3,3,3-Trichlorpropionyl- oder Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkyloxy-
20 carbonyl- oder C₁₋₁₆-Alkyl-carbonyloxygruppe, in denen Wasserstoffatome ganz oder
teilweise durch Fluor- oder Chloratome ersetzt sein können, wie die Methoxy-
carbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-,
tert.-Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyl-
oxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl-, Hexa-
25 decyloxycarbonyl-, Methylcarbonyloxy-, Ethylcarbonyloxy-, 2,2,2-Trichlorethyl-
carbonyloxy-, Propylcarbonyloxy-, Isopropylcarbonyloxy-, Butylcarbonyloxy-,
tert. Butylcarbonyloxy-, Pentylcarbonyloxy-, Hexylcarbonyloxy-, Octylcarbonyloxy-,
Nonylcarbonyloxy-, Decylcarbonyloxy-, Undecylcarbonyloxy-, Dodecylcarbonyloxy-
oder Hexadecylcarbonyloxygruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkyloxy-carbonylgruppe wie die
30 Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe,
eine 3-Amino-propionylgruppe, in der die Aminogruppe durch C₁₋₆-Alkyl- oder
C₃₋₇-Cycloalkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder
verschieden sein können, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkyloxy-carbonyl-,

C₁₋₃-Alkyloxy-C₂₋₄-alkyloxy-C₂₋₄-alkyloxy-carbonyl-, R_p-CO-O-(R_qCR_r)-O-CO-,
C₁₋₆-Alkyl-CO-NH-(R_sCR_t)-O-CO- oder C₁₋₆-Alkyl-CO-O-(R_sCR_t)-(R_sCR_t)-O-CO-
Gruppe, in denen R_p bis R_r wie vorstehend erwähnt definiert sind,

- 5 R_s und R_t, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder
C₁₋₃-Alkylgruppen darstellen,

zu verstehen.

- 10 Desweiteren schließen die in den vor- und nachstehenden Definitionen erwähnten
gesättigten Alkyl- und Alkyloxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten,
soweit nichts anderes erwähnt wurde, auch deren verzweigte Isomere wie beispiels-
weise die Isopropyl-, tert.Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

- 15 Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

R¹, R² und R³ wie oben erwähnt definiert sind und

- 20 R⁴ eine Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert
ist,

eine Piperidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

- 25 eine Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine
Aminogruppe substituiert ist,

eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe,

- 30 eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,
oder

eine N-(2-Aminoethyl)-N-methylamino- oder eine N-(2-Aminoethyl)-N-ethylamino-
Gruppe bedeutet,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

- 5 deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und Salze.

Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

10 R^1 eine A-B-D-Gruppe, in der

15 A eine Phenyl-, Phenylmethyl-, 1-Phenylethyl-, Pyridinyl-, Pyridinylmethyl-, 1-Pyridinylethyl-, Pyrimidinyl-, Pyrimidinylmethyl-, Pyrazinyl-, Pyrazinylmethyl-, 1,3,5-Triazinyl-, 1,3,5-Triazinylmethyl-, 1,2,4-Triazinyl-, 1,2,4-Triazinylmethyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, Imidazolyl-, 1,3-Oxazolyl-Gruppe, wobei die genannten Phenyl- und Heteroaryl-Gruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine C_{1-4} -Alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-, Trifluormethyl-, Cyano-, 20 C_{1-3} -Alkyl-carbonyl-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, Methylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Amino- oder Nitro-Gruppe substituiert und zusätzlich gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine C_{1-4} -Alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy-, Trifluormethyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

25 B eine E-G-Gruppe, in der E mit der Gruppe A verknüpft und

E ein Sauerstoffatom, eine $-NH-$, $-N(CH_3)-$ oder $-NH-NH-$ Gruppe oder eine $-OCH_2-$ Gruppe, in der das Sauerstoffatom mit der Gruppe A und das 30 Kohlenstoffatom mit der Gruppe G verknüpft ist, und

G eine Carbonylgruppe,

eine Cyaniminomethylen- oder Nitroiminomethylengruppe

oder eine 1,1-Ethenylengruppe, in der das exo-ständige Kohlenstoffatom durch eine oder zwei Trifluormethyl-, Cyano-, Nitro-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-, Phenylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die genannten Phenyl-Gruppen durch ein oder zwei Fluor-, Chlor- oder Bromatome oder eine oder zwei C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Methylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Phenylsulfonyl- oder Nitro-Gruppen substituiert sein können, wobei diese Substituenten ebenfalls gleich oder verschieden sein können, bedeuten, darstellen,

oder A und B zusammen eine 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-ylcarbonyl- oder 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-ylcarbonyl-Gruppe darstellen und

D eine Methylengruppe bedeutet,

R² ein Wasserstoffatom,

oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R³ eine C₄₋₆-Alkenylgruppe,

eine 2-Butin-1-ylgruppe oder

eine 1-Cyclopenten-1-yl-methyl-Gruppe

und

R⁴ eine Piperidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

5 eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe,

eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, oder

10 eine *N*-(2-Aminoethyl)-*N*-methyldamino- oder eine *N*-(2-Aminoethyl)-*N*-ethyldamino-Gruppe bedeuten,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinyldgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

15

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

20 Ganz besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

 R¹ eine A-B-D-Gruppe, in der

25 A eine Phenyl-, Phenylmethyl-, 1-Phenylethyl-, Pyridinyl-, Pyridinylmethyl-, 1-Pyridinylethyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrimidinylmethylgruppe, wobei der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₄-Alkoxy-, Cyano-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Methylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Amino- oder
30 Nitro-Gruppe substituiert und gegebenenfalls zusätzlich durch ein ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₄-Alkoxy- oder Cyanogruppe substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

B eine E-G-Gruppe, in der E mit der Gruppe A verknüpft ist und

E ein Sauerstoffatom, eine -NH-Gruppe, -N(CH₃)-Gruppe oder -OCH₂-
Gruppe, in der das Sauerstoffatom mit der Gruppe A und das Kohlenstoff-
atom mit der Gruppe G verknüpft ist, und

G eine Carbonylgruppe bedeuten, darstellen,

oder A und B zusammen eine 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-ylcarbonyl- oder
1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-ylcarbonyl-Gruppe darstellen und

D eine Methylengruppe bedeutet,

R² eine Methylgruppe,

R³ eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-yl-Gruppe oder

eine 2-Butin-1-yl-Gruppe

und

R⁴ eine (3-Amino-piperidin-1-yl)-Gruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und
deren Salze,

insbesondere jedoch diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

R¹ eine A-B-D-Gruppe, in der

A eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Pyridinyl- oder Pyridinylmethylgruppe, in der die Phenylringe mit einer Amino-, Methoxy-, Methyl-, Cyano- oder Nitrogruppe substituiert sein können, und

5 B eine E-G-Gruppe, in der E mit der Gruppe A verknüpft ist und

E ein Sauerstoffatom, eine -NH-Gruppe oder -OCH₂-Gruppe, in der das Sauerstoffatom mit der Gruppe A und das Kohlenstoffatom mit der Gruppe G verknüpft ist, und

10

G eine Carbonylgruppe bedeuten, darstellen,

oder A und B zusammen eine 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-ylcarbonyl- oder 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-ylcarbonyl-Gruppe darstellen und

15

D eine Methylengruppe bedeutet,

R² eine Methylgruppe,

20 R³ eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-yl-Gruppe oder

eine 2-Butin-1-yl-Gruppe

und

25

R⁴ eine (3-Amino-piperidin-1-yl)-Gruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

30

Folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I sind besonders bevorzugt:

(a) 1-[(Benzyloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(b) 1-[(Benzylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(c) 1-[(Phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(d) 1-[[Pyridin-2-yl]aminocarbonyl]methyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(e) 1-[[Pyridin-3-yl]methoxycarbonyl]methyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(f) 1-[[Pyridin-3-yl]aminocarbonyl]methyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(g) 1-[[2-Methyl-phenyl]aminocarbonyl]methyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(h) 1-[[2-Nitro-phenyl]aminocarbonyl]methyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(i) 1-[[4-Cyano-phenyl]aminocarbonyl]methyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(j) 1-[[2-Methoxy-phenyl]aminocarbonyl]methyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(k) 1-(2-Oxo-3-phenoxy-propyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(l) 1-[(2-Amino-benzylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(m) 1-[2-(3,4-Dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-
5 [(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(n) 1-[2-(3,4-Dihydro-2*H*-chinolin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

10 (o) 1-[[3-Cyano-phenyl]aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(p) 1-[(3-Methoxy-benzyloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin und

15 (q) 1-[(3-Nitro-benzyloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

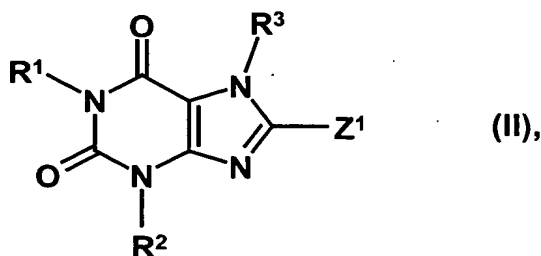
sowie deren Salze.

20 Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

25 a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R⁴ einer der eingangs erwähnten, über ein Stickstoffatom mit dem Xanthingerüst verknüpften Reste ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

27



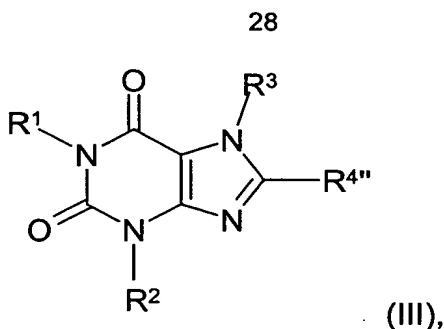
in der

R^1 bis R^3 wie eingangs erwähnt definiert sind und

Z^1 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy-, Mercapto-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Sulfonyloxygruppe, wie beispielsweise ein Chlor- oder Bromatom, eine Methansulfonyl- oder Methansulfonyloxygruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel $R^{4'}$ -H, in der $R^{4'}$ einen der für R^4 eingangs erwähnten Reste darstellt, der über ein Stickstoffatom mit dem Xanthingerüst verknüpft ist.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Ethylenglycolmonomethylether, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, z.B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Kaliumhydroxid, einer tertiären organischen Base, z.B. Triethylamin, oder in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie einem Alkalihalogenid oder einem Katalysator auf Palladiumbasis bei Temperaturen zwischen -20 und 180°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel oder in einem Überschuß desamins der allgemeinen Formel $R^{4'}$ -H durchgeführt werden.

b) Entschützung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R^1 , R^2 und R^3 wie eingangs erwähnt definiert sind und $R^{4''}$ eine der eingangs für R^4 erwähnten Gruppen bedeutet, die eine Imino-, Amino- oder Alkylaminogruppe enthalten, wobei die Imino-, Amino- bzw. Alkylaminogruppe durch eine Schutzgruppe substituiert ist, gegebenenfalls gefolgt von einer nachträglichen Alkylierung der Imino-, Amino- bzw. C_{1-3} -Alkylaminogruppe.

Die Freisetzung einer Aminogruppe aus einer geschützten Vorstufe ist eine Standardreaktion in der synthetischen organischen Chemie. Als Schutzgruppen kommen eine Vielzahl von Gruppen in Frage. Eine Übersicht über die Chemie der Schutzgruppen findet sich in Theodora W. Greene und Peter G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, 1991, Verlag John Wiley and Sons sowie in Philip J. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, 1994.

Als Beispiele für Schutzgruppen seien genannt:

die tert.-Butyloxycarbonylgruppe, die sich durch Behandeln mit einer Säure wie beispielsweise Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Bromtrimethylsilan oder Iodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Essigester, Dioxan, Methanol, Isopropanol oder Diethylether bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C abspalten lässt,

die 2.2.2-Trichlorethoxycarbonylgruppe, die sich abspalten lässt durch Behandeln mit Metallen wie beispielsweise Zink oder Cadmium in einem Lösungsmittel wie Essigsäure oder einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und einer schwachen wässrigen Säure bei Temperaturen zwischen 0°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels und

die Carbobenzyloxycarbonylgruppe, die sich beispielsweise abspalten lässt durch Hydrogenolyse in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators wie beispielsweise Palladium-Kohle und einem Lösungsmittel wie beispielsweise Alkohole, Essigester, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Gemische dieser Lösungsmittel bei Temperaturen
5 zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, durch Behandeln mit Bortribromid in Methylenchlorid bei Temperaturen zwischen -20°C und Raumtemperatur, oder durch Behandeln mit Aluminiumchlorid/Anisol bei Temperaturen zwischen 0°C und Raumtemperatur.

- 10 Die gegebenenfalls nachträgliche Einführung eines C₁₋₃-Alkylrests kann mittels Alkylierung oder reduktiver Alkylierung erfolgen.

Die nachträgliche Alkylierung wird gegebenenfalls in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Dimethylformamid, Benzol, Toluol,
15 Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan mit einem Alkylierungsmittel wie einem entsprechenden Halogenid oder Sulfonsäureester, z.B. mit Methyljodid, Ethylbromid, Dimethylsulfat, gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder in Gegenwart einer anorganischen Base zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen
20 raten zwischen 0 und 100°C, durchgeführt.

Die nachträgliche reduktive Alkylierung wird mit einer entsprechenden Carbonylverbindung wie Formaldehyd, Acetaldehyd, Propionaldehyd, Aceton in Gegenwart eines komplexen Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natrium-
25 triacetoxyborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid zweckmäßigerweise bei einem pH-Wert von 6-7 und bei Raumtemperatur oder in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar durchgeführt. Die Methylierung kann auch in Gegenwart von Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z.B.
30 bei Temperaturen zwischen 60 und 120°C, durchgeführt werden.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Carboxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen

während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommen als Schutzreste für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-,
5 Methyl-, Ethyl-, tert.-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe,

als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-,
Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-,
Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätz-
10 lich die Phthalylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes
erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser,
Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Was-
15 ser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure
oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder
aprotisch, z.B. in Gegenwart von Jodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0
und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

20 Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt
jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines
Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol,
Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer
Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch
25 bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von
1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Di-
methoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart
von Anisol.

30 Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugs-
weise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder
durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines
Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit
5 Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem
10 Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.


Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt
15 werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromato-
20 graphie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer
25 physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

30 Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z.B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und


ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z.B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders
5 gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-O-p-toluoyl-weinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

10



Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure,
15 Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze
20 mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Arginin, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.



25 Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II und III sind entweder literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I bis VIII).

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der
30 allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf das Enzym DPP-IV.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

Die Fähigkeit der Substanzen und ihrer entsprechenden Salze, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, kann in einem Versuchsaufbau gezeigt werden, in dem ein Extrakt der humanen Koloncarcinomzelllinie Caco-2 als DPP IV Quelle benutzt wird. Die Differenzierung der Zellen, um die DPP-IV Expression zu induzieren, wurde nach der Beschreibung von Reiher et al. in einem Artikel mit dem Titel "Increased expression of intestinal cell line Caco-2", erschienen in Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 90, Seiten 5757-5761 (1993), durchgeführt. Der Zellextrakt wurde von in einem Puffer (10mM Tris HCl, 0.15 M NaCl, 0.04 t.i.u. Aprotinin, 0.5% Nonidet-P40, pH 8.0) solubilisierten Zellen durch Zentrifugation bei 35,000 g für 30 Minuten bei 4°C (zur Entfernung von Zelltrümmern) gewonnen.

Der DPP-IV Assay wurde wie folgt durchgeführt:

50 µl Substratlösung (AFC; AFC ist Amido-4-trifluormethylcoumarin), Endkonzentration 100 µM, wurden in schwarze Mikrotiterplatten vorgelegt. 20 µl Assay Puffer (Endkonzentrationen 50 mM Tris HCl pH 7.8, 50 mM NaCl, 1 % DMSO) wurde zupipettiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 30 µl solubilisiertem Caco-2 Protein (Endkonzentration 0.14 µg Protein pro Well) gestartet. Die zu überprüfenden Testsubstanzen wurden typischerweise in 20 µl vorverdünnt zugefügt, wobei das Assaypuffervolumen dann entsprechend reduziert wurde. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt, die Inkubationsdauer betrug 60 Minuten. Danach wurde die Fluoreszenz in einem Victor 1420 Multilabel Counter gemessen, wobei die Anregungswellenlänge bei 405 nm und die Emissionswellenlänge bei 535 nm lag. Leerwerte (entsprechend 0 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Caco-2 Protein (Volumen ersetzt durch Assay Puffer), Kontrollwerte (entsprechend 100 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Substanzzusatz erhalten. Die Wirkstärke der jeweiligen Testsubstanzen, ausgedrückt als IC₅₀ Werte, wurden aus Dosis-Wirkungs Kurven berechnet, die aus jeweils 11 Meßpunkten bestanden. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Verbindung (Beispiel Nr.)	DPP IV-Hemmung IC ₅₀ [nM]
1	27
1(1)	46
1(2)	26
1(3)	4
1(4)	13
1(5)	7
1(6)	722
1(7)	4
1(8)	42
1(9)	32
1(10)	286
1(11)	28

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise nach oraler Gabe von 10 mg/kg der Verbindung des Beispiels 1(3) an Ratten keine Änderungen im Verhalten der Tiere beobachtet werden konnte.

5

Im Hinblick auf die Fähigkeit, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre entsprechenden pharmazeutisch akzeptablen Salze geeignet, alle diejenigen Zustände oder Krankheiten zu beeinflussen, die durch eine Hemmung der DPP-IV Aktivität beeinflusst werden können. Es ist daher zu erwarten, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen wie Diabetes mellitus Typ I und Typ II, diabetische Komplikationen, metabolische Azidose oder Ketose, Insulinresistenz, Dyslipidämien unterschiedlichster Genese, Arthritis, Atherosklerose und verwandte Erkrankungen, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet sind. Darüberhinaus sind diese Substanzen geeignet, die B-Zelldegeneration wie z.B. Apoptose oder Nekrose von pankreatischen B-Zellen zu verhindern. Die Substanzen sind weiter geeignet, die Funktionalität von pankreatischen Zellen zu verbessern oder wiederherzustellen, daneben die Anzahl und Größe von pankreatischen B-Zellen zu erhöhen. Zusätzlich und begründet durch

10

15

die Rolle der Glucagon-Like Peptide, wie z.B. GLP-1 und GLP-2 und deren Verknüpfung mit DPP-IV Inhibition, wird erwartet, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet sind, um unter anderem einen sedierenden oder angstlösenden Effekt zu erzielen, darüberhinaus katabole Zustände nach Operationen oder hormonelle Stressantworten günstig zu beeinflussen oder die Mortalität und Morbidität nach Myokardinfarkt reduzieren zu können. Darüberhinaus sind sie geeignet zur Behandlung von allen Zuständen, die im Zusammenhang mit oben genannten Effekten stehen und durch GLP-1 oder GLP-2 vermittelt sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls als Diuretika oder Antihypertensiva einsetzbar und zur Prävention und Behandlung des akuten Nierenversagens geeignet. Ebenso sind sie zur Prävention und Therapie von chronischen entzündlichen Darmerkrankungen geeignet. Darüberhinaus wird erwartet, daß DPP-IV Inhibitoren und somit auch die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der Unfruchtbarkeit oder zur Verbesserung der Fruchtbarkeit beim Menschen oder im Säugetierorganismus verwendet werden können, insbesondere dann, wenn die Unfruchtbarkeit im Zusammenhang mit einer Insulinresistenz oder mit dem polyzystischen Ovarialsyndrom steht. Des weiteren sind die Substanzen geeignet, Mangelzustände von Wachstumshormon, die mit Minderwuchs einhergehen, zu beeinflussen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen verwendet werden. Zu den zu einer solchen Kombination geeigneten Therapeutika gehören z.B. Antidiabetika, wie etwa Metformin, Sulfonylharnstoffe (z.B. Glibenclamid, Tolbutamid, Glimepiride), Nateglinide, Repaglinide, Thiazolidindione (z.B. Rosiglitazone, Pioglitazone), PPAR-gamma-Agonisten (z.B. GI 262570), alpha-Glucosidasehemmer (z.B. Acarbose, Voglibose), alpha2-Antagonisten, Insulin und Insulinanaloga, GLP-1 und GLP-1 Analoga (z.B. Exendin-4) oder Amylin. Daneben Inhibitoren der Proteintyrosinphosphatase 1, Substanzen, die eine deregulierte Glucoseproduktion in der Leber beeinflussen, wie z.B. Inhibitoren der Glucose-6-phosphatase, oder der Fructose-1,6-bisphosphatase, der Glycogenphosphorylase, Glucagonrezeptor Antagonisten und Inhibitoren der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, der Glykogensynthasekinase oder der Pyruvatdehydrokinase, Lipidsenker, wie etwa HMG-CoA-Reduktasehemmer (z.B. Simvastatin, Atorvastatin), Fibrate (z.B. Bezafibrat, Fenofibrat), Nikotinsäure und deren Derivate, Cholesterol-

resorptionsinhibitoren wie zum Beispiel Ezetimibe, gallensäurebindende Substanzen wie zum Beispiel Colestyramin, HDL-erhöhende Verbindungen wie zum Beispiel Inhibitoren von CETP oder Regulatoren von ABC1 oder Wirkstoffe zur Behandlung von Obesitas, wie etwa Sibutramin oder Tetrahydrolipstatin oder β 3-Agonisten wie SB-418790 oder AD-9677. Daneben ist eine Kombination mit Medikamenten zur Beeinflussung des Bluthochdrucks wie z.B. α 1 Antagonisten oder ACE Inhibitoren, Diuretika, β -Blocker und andere oder Kombinationen daraus geeignet.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 1 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 30 mg, und bei oraler Gabe 1 bis 1000 mg, vorzugsweise 1 bis 100 mg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylen-glykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I

1-[(Benzoyloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Zu 242 mg 3-Methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin und 110 mg Kaliumcarbonat in 2 ml N,N-Dimethylformamid werden 91 µl Benzylchloracetat gegeben und das Reaktionsgemisch wird etwa drei Stunden bei 55°C geschüttelt. Anschließend wird das abgekühlte Reaktionsgemisch mit 5 ml Methylenchlorid und 15 ml Wasser versetzt und die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 213 mg (65 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.82 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 2:8)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 565 [M+H]⁺

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[(Benzylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 564 [M+H]⁺

(2) 1-[(Phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

R_F-Wert: 0.60 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 2:8)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 550 [M+H]⁺

(3) 1-[(Pyridin-2-yl)aminocarbonylmethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 551 [M+H]⁺

(4) 1-[(Pyridin-3-yl)methoxycarbonylmethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 566$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

(5) 1-[[[(Pyridin-3-yl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

5 Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 551$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

(6) 1-[(2-Methyl-phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 564$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

10

(7) 1-[(2-Nitro-phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 595$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 (8) 1-[(4-Cyano-phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin

Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 455, 457$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

(9) 1-[(2-Methoxy-phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

20

Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 580$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

(10) 1-Methoxycarbonylmethyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

25

R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 5:6)

Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 489$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

(11) 1-Methoxycarbonylmethyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

30

R_f -Wert: 0.82 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 489$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

(12) 1-[(3-Cyano-phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 455,457 [M+H]⁺

5 (13) 1-[(3-Methoxy-benzyloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 595 [M+H]⁺

10 (14) 1-[(3-Nitro-benzyloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 610 [M+H]⁺

Beispiel II

15 3-Methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Zu 15.00 g 3-Methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin und 16.00 g Kaliumcarbonat in 100 ml Dimethylsulfoxid werden 11.00 g (R)-3-tert.-Butyloxycarbonylamino-piperidin gegeben und die dicke hellbeige Suspension wird vier Stunden mit einem mechanischen Rührer bei ca. 114°C gerührt. Dann werden nochmals 900 mg (R)-3-tert.-Butyloxycarbonylamino-piperidin, gelöst in 10 ml Dimethylsulfoxid, zum Reaktionsgemisch gegeben und dieses wird weitere zwei Stunden bei 114°C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit reichlich Wasser verdünnt. Der entstandene Niederschlag wird gründlich verrieben, bis keine Klumpen mehr vorhanden sind, und absaugt. Der helle Feststoff wird erneut mit Wasser aufgeschlämmt, abgesaugt, mit Wasser und Diethylether nachgewaschen und im Umlufttrockenschrank bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 19.73 g (94 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.64 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 417 [M+H]⁺

30 Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[(4-Cyano-phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 575 [M+H]⁺

5 (2) 1-(2-Hydroxy-3-phenoxy-propyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxy-carbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 567 [M+H]⁺

(3) 3-Methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

10 Schmelzpunkt: 235-237°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 417 [M+H]⁺

(4) 1-[(3-Cyano-phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

15 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 575 [M+H]⁺

Beispiel III

3-Methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin

20 Zu 30.17 g 3-Methyl-8-brom-xanthin und 27.00 ml Hünigbase in 370 ml N,N-Dimethylformamid werden 17.06 g 1-Brom-2-butin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann wird nochmals 1 ml 1-Brom-2-butin nachgesetzt und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Zur Auf-

25 arbeitung wird das Reaktionsgemisch mit ca. 300 ml Wasser verdünnt und der entstandene helle Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser nachgewaschen. Der Filterkuchen wird mit wenig Ethanol und Diethylether gewaschen und im Umluft-trockenschrank bei 60°C getrocknet.

Ausbeute: 30.50 g (84 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.24 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

30 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 297, 299 [M+H]⁺

Beispiel IV

1-(2-Oxo-3-phenoxy-propyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

- 5 Zu 64 µl Oxalylchlorid in 2 ml Methylenchlorid wird unter Rühren bei -60°C eine Lösung aus 107 µl Dimethylsulfoxid in 0.5 ml Methylenchlorid getropft. Nach fünf Minuten wird eine Lösung aus 345 mg 1-(2-Hydroxy-3-phenoxy-propyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin in 1.5 ml Methylenchlorid zugetropft und nach weiteren 15 Minuten werden 0.42 ml Triethylamin zugegeben. Anschließend wird das Kühlbad entfernt und man läßt das
- 10 Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen. Zur Aufarbeitung wird es mit Methylenchlorid verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeengt und über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigester (4:1 auf 1:1) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 241 mg (70 % der Theorie)

- 15 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 565 [M+H]⁺

Beispiel V

1-(2-Hydroxy-3-phenoxy-propyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin

- 20 Zu einem Gemisch aus 1.00 g 3-Methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin und 677 mg Kaliumcarbonat in 25 ml N,N-Dimethylformamid werden 556 mg 2-Phenoxymethyloxiran und 110 mg Kaliumiodid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird ca. acht Stunden bei 120°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird es mit Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat
- 25 getrocknet, eingeengt und über eine Kieselgelsäule mit Cyclohexan/Essigester (4:1 auf 1:1) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 446 mg (30 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 447, 449 [M+H]⁺

30

Beispiel VI

1-[(2-Amino-benzylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

Zu einem Gemisch aus 250 mg 1-Carboxymethyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin, 64 mg 2-Amino-benzylamin und 265 µl Hünigbase in 3 ml N,N-Dimethylformamid werden 162 mg O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat gegeben. Das Reaktionsgemisch wird
5 etwa zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingeeengt. Der Rückstand wird mit 15 ml 1 N Natronlauge verrieben und abgesaugt. Der Filterkuchen wird mit wenig Ethanol und Diethylether nachgewaschen und getrocknet.
Ausbeute: 228 mg (78 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

10 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 579 [M+H]⁺

Analog Beispiel VI werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[2-(3,4-Dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
15

R_F-Wert: 0.65 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 590 [M+H]⁺

(2) 1-[2-(3,4-Dihydro-2*H*-chinolin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin
20

R_F-Wert: 0.70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 590 [M+H]⁺

Beispiel VII

1-Carboxymethyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin

30 hergestellt durch Verseifung von 1-Methoxycarbonylmethyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin mit 4 N Kalilauge in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und Methanol (5:1) bei Raumtemperatur.

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 475 [M+H]⁺

Analog Beispiel VII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-Carboxymethyl-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butoxycarbonylamino)-
5 piperidin-1-yl]-xanthin

R_F-Wert: 0.23 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak =
80:20:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 473 [M-H]⁺

10 Beispiel VIII

Chloressigsäure-(3-methoxy-benzyl)-ester

Zu 1.49 ml 3-Methoxybenzylalkohol und 1.05 ml Pyridin in 50 ml Dichlormethan wird
unter Eisbad-Kühlung 1 ml Chloracetylchlorid getropft. Nach beendeter Zugabe wird
15 das Reaktionsgemisch noch 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Zur Auf-
arbeitung wird es mit Wasser versetzt und die wässrige Phase wird mehrmals mit
Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Mag-
nesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 2.35 g (87 % der Theorie)

20 Massenspektrum (EI): m/z = 214, 216 [M]⁺

Analog Beispiel VIII werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) Chloressigsäure-(3-nitro-benzyl)-ester

25 Massenspektrum (EI): m/z = 229, 231 [M]⁺

Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1

1-[(Benzyloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

213 mg 1-[(Benzyloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-(tert.-butyloxycarbonylamino)-piperidin-1-yl]-xanthin in 2 ml Methylenchlorid werden mit 1 ml Trifluoressigsäure versetzt und das Reaktionsgemisch wird 20 Minuten bei 30°C geschüttelt. Zur Aufarbeitung wird es mit 15 ml 1 N Natronlauge alkalisch gestellt und die organische Phase wird abgetrennt. Die wässrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phase werden eingeeengt. Der Kolbenrückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (100:0 auf 70:30) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 170 mg (97 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 465 [M+H]⁺

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[(Benzylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 464 [M+H]⁺

(2) 1-[(Phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 450 [M+H]⁺

(3) 1-[(Pyridin-2-yl)aminocarbonyl]methyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

R_F-Wert: 0.55 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/

Trifluoressigsäure = 50:50:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 451 [M+H]⁺

(4) 1-[[[(Pyridin-3-yl)methoxycarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

R_F-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Triethylamin = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 466 [M+H]⁺

5

(5) 1-[[[(Pyridin-3-yl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 451 [M+H]⁺

10 (6) 1-[[[(2-Methyl-phenyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 464 [M+H]⁺

15 (7) 1-[[[(2-Nitro-phenyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 495 [M+H]⁺

(8) 1-[[[(4-Cyano-phenyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 475 [M+H]⁺

(9) 1-[[[(2-Methoxy-phenyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 480 [M+H]⁺

25

(10) 1-(2-Oxo-3-phenoxy-propyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 465 [M+H]⁺

30 (11) 1-[(2-Amino-benzylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 479 [M+H]⁺

(12) 1-[2-(3,4-Dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

R_F-Wert: 0.15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 490 [M+H]⁺

(13) 1-[2-(3,4-Dihydro-2*H*-chinolin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

R_F-Wert: 0.09 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

10

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 490 [M+H]⁺

(14) 1-[[3-Cyano-phenyl]aminocarbonyl]methyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin x Trifluoressigsäure

15 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 475 [M+H]⁺

(15) 1-[(3-Methoxy-benzyloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 495 [M+H]⁺

20

(16) 1-[(3-Nitro-benzyloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 510 [M+H]⁺

25

Analog den vorstehenden Beispielen und anderen literaturbekannten Verfahren können auch die folgenden Verbindungen erhalten werden:

(1) 1-[[Pyrimidin-2-yl]aminocarbonyl]methyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

30

(2) 1-[[Pyrimidin-4-yl]aminocarbonyl]methyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(3) 1-[[(Pyridin-4-yl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 (4) 1-[[N-(Pyridin-2-yl)-N-methylaminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(5) 1-[[(4-Nitrophenyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

10

(6) 1-[[(4-Cyan-2-fluorphenyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(1-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(7) 1-[[(4-Methylphenyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

15

(8) 1-[[(2-Cyanphenyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

20

(9) 1-[[(3-Cyan-5-chlorphenyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(10) 1-[[(Pentafluorphenyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

25

(11) 1-[[(6-Cyan-2-pyridinyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(12) 1-[[(6-Methylpyridin-2-yl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

30

(13) 1-[[(5-Methylpyridin-2-yl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[N-(2-aminoethyl)-N-methylamino]-xanthin

(14) 1-[[[4-Methylpyridin-2-yl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 (15) 1-[[[3-Methylpyridin-2-yl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(16) 1-[[1-(Pyridin-3-yl)ethylaminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

10

(17) 1-[[N-(Pyridin-3-ylmethyl)-N-methylaminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(18) 1-[[[Pyridin-2-yl)methylaminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

15

(19) 1-[[[Pyridin-4-yl)methylaminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

20 (20) 1-[[[3-Cyanphenyl)methylaminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(21) 1-[[[3-Nitrophenyl)methylaminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

25

(22) 1-[[N'-(Pyridin-2-yl)hydrazinocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(23) 1-[[N'-(Pyridin-3-yl)hydrazinocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

30

(24) 1-[[N'-(Pyridin-4-yl)hydrazinocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(25) 1-(Phenyloxycarbonylmethyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 (26) 1-[[[(Pyridin-4-yl)methoxycarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(27) 1-[[[(Pyridin-2-yl)methoxycarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

10

(28) 1-[[[(Pyrimidin-5-yl)methoxycarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(29) 1-[[[1-(2-Methoxyphenyl)ethoxycarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

15

(30) 1-[[[(2,6-Dichlor-4-trifluormethylphenyl)methoxycarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[N-(2-aminoethyl)-N-methylamino]-xanthin

20 (31) 1-[[[(Pentafluorophenyl)methoxycarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(32) 1-[[[(3-Trifluormethoxyphenyl)methoxycarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

25

(33) 1-[[[(3,5-Dicyanphenyl)methoxycarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(34) 1-[(Phenylaminomethylcarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

30

(35) 1-[[[(Pyridin-3-yl)aminomethylcarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(1-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(36) 1-[[[(Pyridin-2-yl)aminomethylcarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 (37) 1-[[[(Pyridin-4-yl)aminomethylcarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(38) 1-[[[N-(Pyridin-3-yl)-N-methylaminomethylcarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

10

(39) 1-[[[(Pentafluorophenoxy)methylcarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(40) 1-[[[(2-Nitrophenoxy)methylcarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

15

(41) 1-[[[(3-Methylsulfonylphenoxy)methylcarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

20 (42) 1-[[[(1H-Pyrrol-2-yloxy)methylcarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-xanthin

(43) 1-[[[(Pyridin-3-yloxy)methylcarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

25

(44) 1-[[[(Pyridin-2-yloxy)methylcarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(45) 1-[[[(Pyridin-4-yloxy)methylcarbonyl]methyl]-3-methyl-7-[(1-cyclopentenyl)-methyl]-8-[N-(2-aminoethyl)-N-methylamino]-xanthin

30

(46) 1-[[[(Phenylsulfanyl)methylcarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(47) 1-[[[(Phenylsulfinyl)methylcarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

5 (48) 1-[[[(Phenylsulfonyl)methylcarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(49) 1-[(Phenylaminothiocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

10

(50) 1-[[[(Pyridin-2-yl)aminothiocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[N-(2-aminoethyl)-N-methylamino]-xanthin

(51) 1-[[[(Pyridin-4-yl)aminothiocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[N-(2-aminoethyl)-N-methylamino]-xanthin

15

(52) 1-[[[N-(Pyridin-3-yl)-N-methylaminothiocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[N-(2-aminoethyl)-N-methylamino]-xanthin

20

(53) 1-[[[(3-Methylphenyl)aminothiocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(54) 1-[[[(2-Methoxyphenyl)aminothiocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

25

(55) 1-[[[(4-Cyanphenyl)aminothiocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(56) 1-[(N-Phenylcarbamidoyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

30

(57) 1-[[[N-(Phenylamino)-N'-cyano-carbamimidoyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(58) 1-[3-Cyan-2-(phenylamino)-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(59) 1-[3-Cyan-2-(pyridin-2-ylamino)-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(60) 1-[3-Cyan-2-[N-(pyridin-2-yl)-N-methylamino]-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(61) 1-[3-Cyan-2-(pyridin-4-ylamino)-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(62) 1-[2-(Pyridin-4-ylamino)-3-trifluormethyl-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(63) 1-[3-Nitro-2-(pyridin-2-ylamino)-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-[(1-cyclopentenyl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(64) 1-[2-(3-Cyanphenylamino)-3-methylsulfinyl-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-[(1-cyclopentenyl)methyl]-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(65) 1-[2-(Pyridin-4-ylamino)-3-methylsulfonyl-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(66) 1-[2-(Phenylamino)-3-(pyrimidin-2-yl)-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(67) 1-[3,3-Dicyan-2-(phenylamino)-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(68) 1-[3-Cyan-3-fluor-2-(phenylamino)-2-propen-1-yl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(69) 1-[(Phenylaminosulfonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[N-(2-aminoethyl)-N-methylamino]-xanthin

5 (70) 1-[[[(Pyridin-2-yl)aminosulfonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(71) 1-[[[(Pyridin-3-ylmethyl)aminosulfonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

10 (72) 1-[[[N-(Pyridin-3-ylmethyl)-N-methylaminosulfonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(73) 1-[(Phenyloxymethylsulfinyl)methyl]-3-methyl-7-(1-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

15

(74) 1-[[[(Pyridin-3-yloxy)methylsulfinyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-pyrrolidin-1-yl)-xanthin

(75) 1-[(Phenylamino)methylsulfinylmethyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

20

(76) 1-[[[(Pyridin-3-ylamino)methylsulfinyl]methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

25 (77) 1-[(Phenyloxymethylsulfonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(78) 1-[[[(Pyridin-3-yloxy)methylsulfonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

30

(79) 1-[(Phenylaminomethylsulfonyl)methyl]-3-methyl-7-(3-methyl-2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

(80) 1-[[[(Pyridin-3-ylamino)methylsulfonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin

Beispiel 2

5

Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	75,0 mg
10 Calciumphosphat	93,0 mg
Maisstärke	35,5 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Hydroxypropylmethylcellulose	15,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>

15

230,0 mg

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

25

Kerngewicht: 230 mg

Stempel: 9 mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden mit Bienenwachs ge glänzt.

30

Dragéegewicht: 245 mg.

Beispiel 3

5 Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	100,0 mg
Milchzucker	80,0 mg
Maisstärke	34,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	<u>2,0 mg</u>
	220,0 mg

15 Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preß-

20 fertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg

Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette
und einseitiger Teilerbe.

Beispiel 4

Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

5 Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	150,0 mg
Milchzucker pulv.	89,0 mg
Maisstärke	40,0 mg
Kolloide Kieselsäure	10,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	300,0 mg

15 Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht: 300 mg
Stempel: 10 mm, flach

Beispiel 5

Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

5	1 Kapsel enthält:	
	Wirkstoff	150,0 mg
	Maisstärke getr.	ca. 180,0 mg
	Milchzucker pulv.	ca. 87,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>3,0 mg</u>
10		ca. 420,0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

15 Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

Beispiel 6

Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

	1 Zäpfchen enthält:	
	Wirkstoff	150,0 mg
25	Polyethylenglykol 1500	550,0 mg
	Polyethylenglykol 6000	460,0 mg
	Polyoxyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
		2000,0 mg

Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel 7

Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

5	100 ml Suspension enthalten:	
	Wirkstoff	1,00 g
	Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
	p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,05 g
	p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,01 g
10	Rohrzucker	10,00 g
	Glycerin	5,00 g
	Sorbitlösung 70%ig	20,00 g
	Aroma	0,30 g
	Wasser dest.	ad 100 ml

15

Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-

Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der

Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers, der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

25 Beispiel 8

Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

30	Wirkstoff	10,0 mg
	0,01 N Salzsäure s.q.	
	Aqua bidest	ad 2,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 N HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

5 Beispiel 9

Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

10	Wirkstoff	50,0 mg
	0,01 N Salzsäure s.q.	
	Aqua bidest	ad 10,0 ml

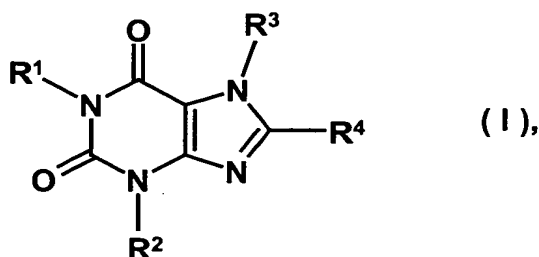
Herstellung:

- 15 Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 N HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel

5



in der

10 R¹ eine A-B-D-Gruppe, in der

A eine durch eine Phenylgruppe substituierte C₁₋₆-Alkylgruppe, wobei die C₁₋₆-Alkylgruppe durch ein bis zwölf Fluoratome substituiert sein kann und wobei der Phenylring durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert sein kann und

15

R¹⁰ ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome,

eine C₁₋₄-Alkyl-, Hydroxy-, oder C₁₋₄-Alkyloxygruppe,

20 eine Nitro-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-, Cyan-C₁₋₃-alkylamino-, [N-(Cyan-C₁₋₃-alkyl)-N-C₁₋₃-alkyl-amino]-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, Piperazin-1-yl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonylamino-, Arylcarbonylamino-, Aryl-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonylamino-, Aminocarbonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino-, Bis-(C₁₋₃-alkylsulfonyl)-amino-, Aminosulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylamino-sulfonylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-sulfonylamino-, Morpholin-4-yl-sulfonylamino-, (C₁₋₃-Alkylamino)thiocarbonylamino-, (C₁₋₃-Alkyloxy-carbonylamino)-carbonylamino-, Arylsulfonylamino- oder Aryl-C₁₋₃-alkyl-sulfonylamino-

25

eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-arylcarbonylamino-,
N-(C₁₋₃-Alkyl)-aryl-C₁₋₃-alkyl-carbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyloxy-carbo-
nylamino-, N-(Aminocarbonyl)-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl)-
C₁₋₃-alkylamino-, N-[Di-(C₁₋₃-alkyl)aminocarbonyl]-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-
C₁₋₃-alkyl-sulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-arylsulfonylamino-, oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-
aryl-C₁₋₃-alkyl-sulfonylaminogruppe,

eine 2-Oxo-imidazolidin-1-yl-, 2,4-Dioxo-imidazolidin-1-yl- oder 2,5-Dioxo-imida-
zolidin-1-ylgruppe, in der das Stickstoffatom in 3-Stellung jeweils durch eine
Methyl- oder Ethylgruppe substituiert sein kann,

eine Cyan-, Carboxy-, C₁₋₄-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-
carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, Piperidin-1-yl-
carbonyl-, Morpholin-4-yl-carbonyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-
piperazin-1-yl-carbonylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkyl-carbonyl- oder eine Arylcarbonylgruppe,

eine Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Cyan-C₁₋₃-alkyl-,
Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-
aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Piperidin-1-yl-
carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Morpholin-4-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-, Piperazin-1-yl-carbonyl-
C₁₋₃-alkyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe,

eine Carboxy-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Cyan-C₁₋₃-
alkyloxy-, Aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-,
Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-
oxy-, Piperidin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Morpholin-4-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyl-
oxy-, Piperazin-1-yl-carbonyl-C₁₋₃-alkyloxy- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-
carbonyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₃-alkyl-, Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-amino-C₁₋₃-alkyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-, Pyrrolidin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-, Piperidin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-, Morpholin-4-yl-C₁₋₃-alkyl-, Piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyl-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkylgruppe,

5

eine Hydroxy-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₁₋₃-alkyloxy-, Amino-C₁₋₃-alkyloxy-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyloxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyloxy-, Pyrrolidin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperidin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, Morpholin-4-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, Piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxy-, 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

10

eine Mercapto-, C₁₋₃-Alkylsulfanyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, Arylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyloxy-, Arylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfanyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

15

eine Sulfo-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminosulfonyl-, Pyrrolidin-1-yl-sulfonyl-, Piperidin-1-yl-sulfonyl-, Morpholin-4-yl-sulfonyl-, Piperazin-1-yl-sulfonyl- oder 4-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazin-1-yl-sulfonylgruppe,

20

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,

25

eine C₂₋₄-Alkenyl- oder C₂₋₄-Alkynylgruppe,

eine C₃₋₄-Alkenyloxy- oder C₃₋₄-Alkinyloxygruppe,

eine C₃₋₆-Cycloalkyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyloxygruppe,

30

eine C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl- oder C₃₋₆-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe oder

eine Aryl-, Aryloxy-, Aryl-C₁₋₃-alkyl- oder Aryl-C₁₋₃-alkyloxygruppe,

R^{11} und R^{12} , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine C_{1-3} -Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, oder C_{1-3} -Alkyloxygruppe oder eine Cyangruppe, oder

R^{11} zusammen mit R^{12} , sofern diese an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind, auch eine Methylendioxy-, Difluormethylendioxy-, geradkettige C_{3-5} -Alkylen- oder $-CH=CH-CH=CH-$ Gruppe, wobei die $-CH=CH-CH=CH-$ Gruppe durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Trifluormethyl-, Cyan-, Aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylsulfonyl-, Methylsulfonylamino-, Methoxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe substituiert sein kann, und

R^{13} und R^{14} , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkyloxygruppe bedeuten,

eine Phenylgruppe, die durch die Gruppen R^{10} bis R^{14} substituiert sein kann, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Phenyl- C_{2-3} -alkenylgruppe, in der der Phenylteil durch die Gruppen R^{10} bis R^{14} substituiert sein kann, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind, und die Alkenylgruppe durch ein bis vier Fluoratome oder Methylgruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Phenyl- C_{2-3} -alkinylgruppe, in der der Phenylteil durch die Gruppen R^{10} bis R^{14} substituiert sein kann, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine Heteroaryl- C_{1-6} -alkylgruppe, wobei die C_{1-6} -Alkylgruppe durch ein bis zwölf Fluoratome substituiert sein kann,

eine Heteroarylgruppe,

eine Heteroaryl-C₂₋₃-alkenylgruppe, wobei die Alkenylgruppe durch ein bis vier Fluoratome oder Methylgruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

5 eine Heteroaryl-C₂₋₃-alkinylgruppe und

B eine E-G-Gruppe, in der E mit der Gruppe A verknüpft ist und

E ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

10

eine -NR_a-Gruppe, in der R_a ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₆-Alkenyl-, C₃₋₆-Alkinyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenylmethyl, Heteroaryl-, Heteroarylmethyl-, Amino-, C₁₋₆-Alkylamino-, Di-(C₁₋₆-alkyl)amino-, Hydroxy-, C₁₋₆-Alkyloxygruppe darstellt, wobei die vorstehend genannten Phenylringe jeweils durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹¹ substituiert sein können, wobei R¹⁰ bis R¹¹ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

15

eine -NR_a-NR_a-Gruppe, in der R_a wie vorstehend erwähnt definiert ist und die beiden Reste R_a gleich oder verschieden sein können,

20

eine -NH-NH-Gruppe, in der die beiden Wasserstoffatome durch eine geradkettige C₃₋₅-Alkylenbrücke ersetzt sind,

25

eine -O-NR_a-Gruppe, in der R_a wie vorstehend erwähnt definiert ist und das Sauerstoffatom an die Gruppe A und das Stickstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist,

30

eine -O-CR_bR_c-Gruppe, in der das Sauerstoffatom an die Gruppe A und das Kohlenstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist und in der R_b und R_c, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoff- oder Fluoratom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenylmethyl-, wobei die Phenylringe jeweils durch die Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert sein können, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie vorstehend erwähnt definiert sind, Heteroaryl- oder Heteroarylmethylgruppe

darstellen oder R_b und R_c zusammen eine geradkettige C_{2-6} -Alkylengruppe darstellen,

eine $-S-CR_bR_c$ -Gruppe, in der das Schwefelatom an die Gruppe A und das Kohlenstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist und R_b und R_c , die gleich oder verschieden sein können, wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine $-SO-CR_bR_c$ -Gruppe, in der das Schwefelatom an die Gruppe A und das Kohlenstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist und R_b und R_c , die gleich oder verschieden sein können, wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine $-SO_2-CR_bR_c$ -Gruppe, in der das Schwefelatom an die Gruppe A und das Kohlenstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist und R_b und R_c , die gleich oder verschieden sein können, wie vorstehend erwähnt definiert sind,

oder eine $-NR_a-CR_bR_c$ -Gruppe, in der das Stickstoffatom an die Gruppe A und das Kohlenstoffatom an die Gruppe G geknüpft ist und R_a , R_b und R_c , die gleich oder verschieden sein können, wie vorstehend erwähnt definiert sind,

und G eine Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe,

eine durch eine Imino-Gruppe substituierte Methylengruppe, in der das Stickstoffatom durch eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-6} -Alkenyl-, C_{3-6} -Alkynyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenylmethyl-, Heteroaryl-, Heteroarylmethyl-, Amino-, C_{1-6} -Alkyl-amino-, Di- $(C_{1-6}$ -alkyl)amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl-, C_{1-6} -Alkyl-carbonylamino-, Phenylcarbonylamino-, C_{1-6} -Alkyloxy-carbonylamino-, C_{1-6} -Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Hydroxyl-, C_{1-6} -Alkyl-oxy-, Cyano-, oder Nitrogruppe substituiert sein kann, wobei die genannten Phenylgruppen durch die Gruppen R^{10} bis R^{14} substituiert sein können, wobei R^{10} bis R^{14} wie vorstehend erwähnt definiert sind,

eine 1,1-Ethenylen-Gruppe, in der das exo-ständige Kohlenstoffatom durch ein oder zwei Chlor- oder Fluoratome oder eine oder zwei C_{1-6} -Alkyl-, C_{1-6} -Per-

fluoralkyl-, C₃₋₆-Alkenyl-, C₃₋₆-Alkynyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-, Phenylmethyl-,
Heteroaryl-, Heteroarylmethyl-, C₁₋₆-Alkyl-carbonyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonyl-,
Phenylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Carboxy-, C₁₋₆-Alkyloxy-carbonyl-,
Aminocarbonyl-, C₁₋₆-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₆-alkyl)aminocarbonyl-,
5 Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-,
Phenylaminocarbonyl-, Heteroarylaminocarbonyl-, C₁₋₆-Alkylsulfinyl-, C₃₋₇-
Cycloalkylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Heteroarylsulfinyl-, C₁₋₆-Alkylsulfonyl-, C₃₋₇-
Cycloalkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Heteroarylsulfonyl-, Cyano- oder Nitro-
gruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder
10 verschieden sein können und die genannten Phenylgruppen durch die
Gruppen R¹⁰ bis R¹⁴ substituiert sein können, wobei R¹⁰ bis R¹⁴ wie
vorstehend erwähnt definiert sind,

oder eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeuten, darstellen,

15 oder A zusammen mit B eine 1,2,3,4-Tetrahydrochinolinyllcarbonyl-, 1,2,3,4-
Tetrahydroisochinolinyllcarbonyl-, 2,3-Dihydroindolylcarbonyl- oder 2,3-Dihydro-
isindolylcarbonylgruppe darstellen, in der die Benzögruppen jeweils durch die
Gruppen R¹⁰ bis R¹³ substituiert sein können, wobei R¹⁰ bis R¹³ wie vorstehend
20 erwähnt definiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoffatome der Benzogruppe durch
Stickstoffatome ersetzt sein können und die Alkylenteile der vorstehend erwähnten
Gruppen jeweils durch ein oder zwei Fluoratome, eine oder zwei Methylgruppen
oder einer Oxo-Gruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich
oder verschieden sein können,

25 und D eine C₁₋₆-Alkylengruppe, die durch ein bis zwölf Fluoratome substituiert sein
kann,

eine C₂₋₃-Alkenylengruppe, die durch ein bis vier Fluoratome oder Methylgruppen
30 substituiert sein kann,

oder eine Propinylengruppe bedeutet,

R^2 ein Wasserstoffatom,

eine C_{1-6} -Alkylgruppe,

5. eine C_{2-4} -Alkenylgruppe,

eine C_{3-4} -Alkynylgruppe,

eine C_{3-6} -Cycloalkylgruppe,

10

eine C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkylgruppe,

eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranylmethyl- oder Tetrahydropyranylmethylgruppe,

15

eine Arylgruppe,

eine Aryl- C_{1-4} -alkylgruppe,

20 eine Aryl- C_{2-3} -alkenylgruppe,

eine Arylcarbonyl- C_{1-2} -alkylgruppe,

25

eine Heteroaryl- C_{1-3} -alkylgruppe,

eine Furanylcarbonylmethyl-, Thienylcarbonylmethyl-, Thiazolylcarbonylmethyl- oder Pyridylcarbonylmethylgruppe,

eine C_{1-4} -Alkyl-carbonyl- C_{1-2} -alkyl-Gruppe,

30

eine C_{3-6} -Cycloalkyl-carbonyl- C_{1-2} -alkyl-Gruppe,

eine Aryl-G-C₁₋₃-alkylgruppe, wobei G eine Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Imino-, C₁₋₃-Alkylimino-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe bedeutet,

eine durch eine Gruppe R_d substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe, wobei

5

R_d eine Cyano-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-carbonyl-, Pyrrolidin-1-ylcarbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl-, Morpholin-4-ylcarbonyl-, Piperazin-1-ylcarbonyl-, 4-Methylpiperazin-1-ylcarbonyl- oder 4-Ethylpiperazin-1-ylcarbonylgruppe bedeutet,

10

oder eine durch eine Gruppe R_e substituierte C₂₋₄-Alkylgruppe, wobei

R_e eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl-, Morpholin-4-yl, Piperazin-1-yl-, 4-Methyl-piperazin-1-yl- oder 4-Ethyl-piperazin-1-yl-Gruppe darstellt und durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Ringstickstoffatom in 3-Stellung des Xanthingerüsts isoliert ist,

15

20 R³ eine C₃₋₈-Alkylgruppe,

eine durch eine Gruppe R_f substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe, wobei

R_f eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

25

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte C₅₋₇-Cycloalkenylgruppe,

30

eine Arylgruppe oder

eine Furanyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Isoxazolyl-, Thiazolyl-, Isothiazolyl-,

Pyridyl-, Pyridazinyl-, Pyrimidyl- oder Pyrazinylgruppe bedeutet, wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste jeweils durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome oder durch eine Trifluormethyl-, Cyan- oder C₁₋₃-Alkyloxygruppe substituiert sein können,

eine C₃₋₈-Alkenylgruppe,

eine durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, oder eine Trifluormethylgruppe substituierte C₃₋₆-Alkenylgruppe,

eine C₃₋₈-Alkynylgruppe,

eine Arylgruppe oder

eine Aryl-C₂₋₄-alkenylgruppe,

und

R⁴ eine Azetidin-1-yl- oder Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-Gruppe substituiert ist und zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann,

eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil zusätzlich durch eine Aminocarbonyl-, C₁₋₂-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₂-alkyl)aminocarbonyl-, Pyrrolidin-1-yl-carbonyl-, (2-Cyan-pyrrolidin-1-yl-)carbonyl-, Thiazolidin-3-yl-carbonyl-, (4-Cyan-thiazolidin-3-yl)carbonyl-, Piperidin-1-ylcarbonyl- oder Morpholin-4-ylcarbonyl-Gruppe substituiert ist,

eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der der Piperidin-1-yl-Teil in 4-Stellung oder in 5-Stellung zusätzlich durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert ist,

- 5 eine 3-Amino-piperidin-1-ylgruppe, in der die Methylengruppe in 2-Stellung oder in 6-Stellung durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist,

eine in 3-Stellung durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-
gruppe substituierte Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, in denen
10 jeweils zwei Wasserstoffatome am Kohlenstoffgerüst der Piperidin-1-yl- oder
Hexahydroazepin-1-yl-gruppe durch eine geradkettige Alkylbrücke ersetzt sind,
wobei diese Brücke 2 bis 5 Kohlenstoffatome enthält, wenn die zwei Wasserstoff-
atome sich am selben Kohlenstoffatom befinden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome
enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an benachbarten Kohlenstoffatomen be-
15 finden, oder 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, wenn sich die Wasserstoffatome an
Kohlenstoffatomen befinden, die durch ein Atom getrennt sind; oder 1 bis 3 Kohlen-
stoffatome enthält, wenn sich die zwei Wasserstoffatome an Kohlenstoffatomen be-
finden, die durch zwei Atome getrennt sind,

- 20 eine Azetidin-1-yl-, Pyrrolidin-1-yl-, Piperidin-1-yl- oder Hexahydroazepin-1-ylgruppe,
die durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-
amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

- eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen
25 substituierte Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-ylgruppe, wobei in denjenigen
Verbindungen, in denen

- die Gruppe E ein Sauerstoffatom und die Gruppe G eine Carbonylgruppe,
die Gruppe E ein Sauerstoffatom und die Gruppe G eine Sulfonylgruppe,
30 die Gruppe E eine -NR_a-Gruppe und die Gruppe G eine Carbonylgruppe, in
der R_a wie vorstehend erwähnt definiert ist,
die Gruppe E eine -NR_a-Gruppe, in der R_a wie vorstehend erwähnt definiert ist,
und die Gruppe G eine Sulfonylgruppe oder

die Gruppe A eine gegebenenfalls durch eine der vorstehend erwähnten Gruppen substituierte Phenyl- oder Heteroarylgruppe und die Gruppe E ein Sauerstoffatom und die Gruppe G eine Ethenylengruppe bedeuten,

5 R⁴ nicht die Bedeutung einer gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Piperazin-1-yl- oder [1,4]Diazepan-1-ylgruppe annehmen kann,

10 eine gegebenenfalls am Kohlenstoffgerüst durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte 3-Imino-piperazin-1-yl-, 3-Imino-[1,4]diazepan-1-yl- oder 5-Imino-[1,4]diazepan-1-ylgruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte [1,4]Diazepan-1-ylgruppe, die in 6-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

15

eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

20 eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, die durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

25 eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkylgruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

30 eine C₃₋₇-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

eine N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist, wobei die beiden Stickstoffatome am Cycloalkylteil durch mindestens zwei Kohlenstoffatome voneinander getrennt sind,

5

eine C₃₋₇-Cycloalkylaminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

10

eine N-(C₃₋₇-Cycloalkyl)-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

15

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine N-(C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl)-N-(C₁₋₂-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

20

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

25

eine N-(C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₂-alkyl)-N-(C₁₋₂-alkyl)-aminogruppe, in der der Cycloalkylteil durch eine Amino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkyl- oder eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert ist,

30

eine R¹⁹-C₂₋₄-Alkylamino-Gruppe, in der R¹⁹ durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des C₂₋₄-Alkylamino-Teils getrennt ist und

R¹⁹ eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe darstellt,

eine R^{19} - C_{2-4} -Alkylamino-Gruppe, in der das Stickstoffatom des C_{2-4} -Alkylamino-Teils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert ist und R^{19} durch mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom des C_{2-4} -Alkylamino-Teils getrennt ist, wobei R^{19} wie vorstehend erwähnt definiert ist,

5

eine durch den Rest R^{20} substituierte Aminogruppe, in der

R^{20} eine Azetidin-3-yl, Azetidin-2-ylmethyl-, Azetidin-3-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-2-ylmethyl-, Pyrrolidin-3-ylmethyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Piperidin-2-ylmethyl-, Piperidin-3-ylmethyl- oder Piperidin-4-ylmethylgruppe darstellt, wobei die für R^{20} erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein können,

10

eine durch den Rest R^{20} und eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Aminogruppe, in der R^{20} wie vorstehend erwähnt definiert ist, wobei die für R^{20} erwähnten Reste jeweils durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein können,

15

eine R^{19} - C_{3-4} -alkyl-gruppe, in der der C_{3-4} -Alkylteil geradkettig ist und zusätzlich durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei R^{19} wie vorstehend erwähnt definiert ist,

20

eine 3-Amino-2-oxo-piperidin-5-yl- oder 3-Amino-2-oxo-1-methyl-piperidin-5-yl-Gruppe,

25

eine Pyrrolidin-3-yl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-4-yl-, Hexahydroazepin-3-yl- oder Hexahydroazepin-4-ylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)aminogruppe substituiert ist,

30

oder eine Azetidin-2-yl- C_{1-2} -alkyl-, Azetidin-3-yl- C_{1-2} -alkyl-, Pyrrolidin-2-yl- C_{1-2} -alkyl-, Pyrrolidin-3-yl-, Pyrrolidin-3-yl- C_{1-2} -alkyl-, Piperidin-2-yl- C_{1-2} -alkyl-, Piperidin-3-yl-, Piperidin-3-yl- C_{1-2} -alkyl-, Piperidin-4-yl- oder Piperidin-4-yl- C_{1-2} -alkylgruppe, wobei die vorstehend erwähnten Gruppen jeweils durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein können,

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen Phenyl- oder Naphthylgruppen zu verstehen sind, welche unabhängig voneinander durch R_h mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten
5 gleich oder verschieden sein können und R_h ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, eine Trifluormethyl-, Cyan-, Nitro-, Amino-, Aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylsulfonyl-, Acetylamino-, Methylsulfonylamino-, C_{1-4} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkyl-carbonyl-, Cyclopropyl-, Ethenyl-, Ethinyl-, Hydroxy-, C_{1-4} -Alkyloxy-, C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl-, Methylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Difluormethoxy- oder
10 Trifluormethoxygruppe darstellt,

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinolinyll- oder Isochinolinyllgruppe

15 oder eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe in der eine oder zwei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,

oder eine Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Chinolinyll- oder Isochinolinyllgruppe in der eine bis drei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind, zu verstehen ist,

oder eine 1,2-Dihydro-2-oxo-pyridinyl-, 1,4-Dihydro-4-oxo-pyridinyl-, 2,3-Dihydro-3-oxo-pyridazinyl-, 1,2,3,6-Tetrahydro-3,6-dioxo-pyridazinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-pyrimidinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-pyrimidinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-pyrimidinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-pyrazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-dioxo-pyrazinyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-indolyl-, 2,3-Dihydrobenzofuranyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazolyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-benzoxazolyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinolinyll-, 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolinyll-, 1,2-Dihydro-1-oxo-isochinolinyll-, 1,4-Dihydro-4-oxo-cinnolinyll-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinazolinyll-, 3,4-Dihydro-4-oxo-chinazolinyll-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-chinazolinyll-, 1,2-Dihydro-2-oxochinoxalinyll-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-dioxo-chinoxalinyll-, 1,2-Dihydro-1-oxo-phthalazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-dioxo-phthalazinyl-,
25
30

Chromanyl-, Cumarinyl-, 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxinyl- oder 3,4-Dihydro-3-oxo-2H-benzo[1,4]oxazinyl-Gruppe zu verstehen ist,

und die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch R_h mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R_h wie vorstehend erwähnt definiert ist,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R^1 , R^2 und R^3 wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind und

R^4 eine Pyrrolidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine Piperidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe,

eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, oder

eine *N*-(2-Aminoethyl)-*N*-methylamino- oder eine *N*-(2-Aminoethyl)-*N*-ethylamino-Gruppe

bedeutet,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 2, in denen

R¹ eine A-B-D-Gruppe, in der

A eine Phenyl-, Phenylmethyl-, 1-Phenylethyl-, Pyridinyl-, Pyridinylmethyl-, 1-Pyridinylethyl-, Pyrimidinyl-, Pyrimidinylmethyl-, Pyrazinyl-, Pyrazinylmethyl-, 1,3,5-Triazinyl-, 1,3,5-Triazinylmethyl-, 1,2,4-Triazinyl-, 1,2,4-Triazinylmethyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, Imidazolyl- oder 1,3-Oxazolyl-Gruppe, wobei die genannten Phenyl- und Heteroaryl-Gruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine C₁₋₄-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-, Trifluormethyl-, Cyano-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Methylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Amino- oder Nitro-Gruppe substituiert und zusätzlich gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine C₁₋₄-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-, Trifluormethyl- oder Cyanogruppe substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

B eine E-G-Gruppe, in der E mit der Gruppe A verknüpft und

E ein Sauerstoffatom, eine -NH-, -N(CH₃)-oder -NH-NH-Gruppe, oder eine -OCH₂-Gruppe, in der das Sauerstoffatom mit der Gruppe A und das Kohlenstoffatom mit der Gruppe G verknüpft ist, und

G eine Carbonylgruppe,

eine Cyaniminomethylen- oder Nitroiminomethylengruppe

oder eine 1,1-Ethenylengruppe, in der das exo-ständige Kohlenstoffatom durch eine oder zwei Trifluormethyl-, Cyano-, Nitro-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl-, C₁₋₄-Alkyl-carbonyl-, Phenylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl- oder Phenylsulfonylgruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die genannten Phenyl-Gruppen durch ein oder zwei Fluor-, Chlor- oder Bromatome oder eine oder zwei C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Cyano-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Methylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Phenylsulfonyl- oder Nitro-Gruppen substituiert sein können, wobei diese Substituenten ebenfalls gleich oder verschieden sein können, bedeuten, darstellen,

oder A und B zusammen eine 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-ylcarbonyl- oder 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-ylcarbonyl-Gruppe darstellen und

D eine Methylengruppe bedeutet,

R² ein Wasserstoffatom,

oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

R³ eine C₄₋₆-Alkenylgruppe,

eine 2-Butin-1-ylgruppe oder

eine 1-Cyclopenten-1-yl-methyl-Gruppe

und

R⁴ eine Piperidin-1-ylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

eine Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, die in 3-Stellung oder in 4-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist,

5 eine (2-Aminocyclohexyl)amino-Gruppe,

eine Cyclohexylgruppe, die in 3-Stellung durch eine Aminogruppe substituiert ist, oder

10 eine *N*-(2-Aminoethyl)-*N*-methyldamino- oder eine *N*-(2-Aminoethyl)-*N*-ethyldamino-Gruppe bedeuten,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinyldgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

15 deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

20 4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 3, in denen

R¹ eine A-B-D-Gruppe, in der

A eine Phenyl-, Phenylmethyl-, 1-Phenylethyl-, Pyridinyl-, Pyridinylmethyl-, 1-Pyridinylethyl-, Pyrimidinyl- oder Pyrimidinylmethylgruppe, wobei der Phenylteil durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₄-Alkoxy-, Cyano-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Methylsulfinyl-, Phenylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Amino- oder Nitro-Gruppe substituiert und gegebenenfalls zusätzlich durch ein ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₄-Alkoxy- oder Cyanogruppe substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und

B eine E-G-Gruppe, in der E mit der Gruppe A verknüpft ist und

E ein Sauerstoffatom, eine -NH-Gruppe, -N(CH₃)-Gruppe oder -OCH₂-Gruppe, in der das Sauerstoffatom mit der Gruppe A und das Kohlenstoffatom mit der Gruppe G verknüpft ist und

G eine Carbonylgruppe bedeuten, darstellen,

oder A und B zusammen eine 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-ylcarbonyl- oder 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-ylcarbonyl-Gruppe darstellen und

D eine Methylengruppe bedeutet,

R² eine Methylgruppe,

R³ eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-yl-Gruppe oder eine 2-Butin-1-yl-Gruppe

und

R⁴ eine (3-Amino-piperidin-1-yl)-Gruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 4, in denen

R¹ eine A-B-D-Gruppe, in der

A eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Pyridinyl- oder Pyridinylmethylgruppe, in der die Phenylringe mit einer Amino-, Methoxy-, Methyl-, Cyano- oder Nitrogruppe substituiert sein können, und

B eine E-G-Gruppe, in der E mit der Gruppe A verknüpft ist und

E ein Sauerstoffatom, eine -NH-Gruppe oder -OCH₂-Gruppe, in der das
Sauerstoffatom mit der Gruppe A und das Kohlenstoffatom mit der Gruppe
G verknüpft ist und

G eine Carbonylgruppe bedeuten, darstellen,

oder A und B zusammen eine 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin-1-ylcarbonyl- oder
1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-2-ylcarbonyl-Gruppe darstellen und

D eine Methylengruppe bedeutet,

R² eine Methylgruppe,

R³ eine 2-Buten-1-yl- oder 3-Methyl-2-buten-1-yl-Gruppe oder

eine 2-Butin-1-yl-Gruppe

und

R⁴ eine (3-Amino-piperidin-1-yl)-Gruppe bedeuten,

deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und
deren Salze.

6. Folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) 1-[(Benzyloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-
1-yl]-xanthin,

(b) 1-[(Benzylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(c) 1-[(Phenylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(d) 1-[[Pyridin-2-yl]aminocarbonyl]methyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(e) 1-[[Pyridin-3-yl]methoxycarbonyl]methyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(f) 1-[[Pyridin-3-yl]aminocarbonyl]methyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(g) 1-[[2-Methyl-phenyl]aminocarbonyl]methyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(h) 1-[[2-Nitro-phenyl]aminocarbonyl]methyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(i) 1-[[4-Cyano-phenyl]aminocarbonyl]methyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(j) 1-[[2-Methoxy-phenyl]aminocarbonyl]methyl-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(k) 1-(2-Oxo-3-phenoxy-propyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(l) 1-[(2-Amino-benzylaminocarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-piperidin-1-yl)-xanthin,

(m) 1-[2-(3,4-Dihydro-1*H*-isochinolin-2-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-
[(*R*)-3-amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(n) 1-[2-(3,4-Dihydro-2*H*-chinolin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-
amino-piperidin-1-yl]-xanthin,

(o) 1-[[3-Cyano-phenyl)aminocarbonyl]methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(3-amino-
piperidin-1-yl)-xanthin,

(p) 1-[(3-Methoxy-benzyloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-
amino-piperidin-1-yl]-xanthin und

(q) 1-[(3-Nitro-benzyloxycarbonyl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-3-amino-
piperidin-1-yl]-xanthin

sowie deren Salze.

7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der
Ansprüche 1 bis 6 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1
bis 6 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 7 neben gegeben-
enfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 zur
Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ I und
Typ II, Arthritis, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verur-
sachte Osteoporose geeignet ist.

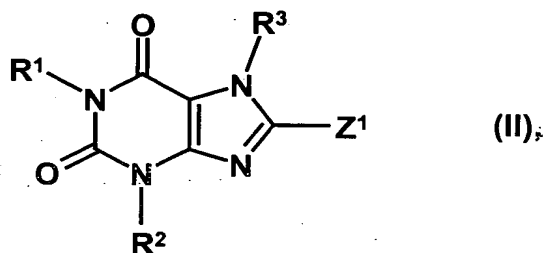
10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch
gekennzeichnet, daß auf nichtchemischen Weg eine Verbindung nach mindestens

einem der Ansprüche 1 bis 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß
5 den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß

a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^4 einer der in Anspruch 1 erwähnten, über ein Stickstoffatom mit dem Xanthingerüst verknüpften Reste ist

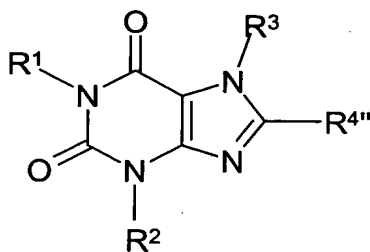
10 eine Verbindung der allgemeinen Formel



15 in der
 R^1 bis R^3 wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind und
 Z^1 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy-, Mercapto-,
Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Sulfonyloxygruppe darstellt,
mit einem Amin der allgemeinen Formel $R^{4'}-H$, in der $R^{4'}$ einen der für R^4 in
20 Anspruch 1 erwähnten Reste darstellt, der über ein Stickstoffatom mit dem
Xanthingerüst verknüpft ist, umgesetzt wird, oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel

84



(III),

in der R^1 , R^2 und R^3 wie in Anspruch 1 erwähnt definiert sind und

$R^{4''}$ eine der eingangs für R^4 erwähnten Gruppen bedeutet, die eine Imino-, Amino- oder Alkylaminogruppe enthalten, wobei die Imino-, Amino- bzw. Alkylaminogruppe durch eine Schutzgruppe substituiert ist, entschützt und anschließend an der Imino-, Amino- bzw. C_{1-3} -Alkylaminogruppe gegebenenfalls alkyliert wird, und/oder

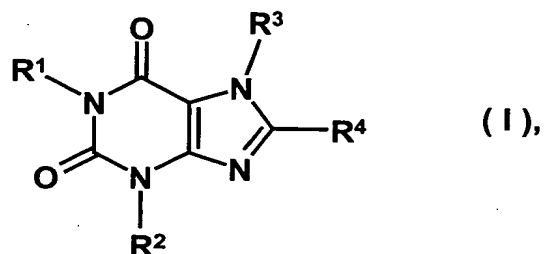
anschließend gegebenenfalls während der Umsetzung verwendete Schutzgruppen abgespalten werden und/oder

die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden und/oder

die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, übergeführt werden.

Zusammenfassung

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Xanthine der allgemeinen Formel



- 10 in der R¹ bis R⁴ wie in Anspruch 1 definiert sind, deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV).